

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-63363

(P2000-63363A)

(43) 公開日 平成12年2月29日 (2000.2.29)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テグコード (参考) |
|---------------------------|-------|----------------|------------|
| C 0 7 D 249/08 | 5 1 3 | C 0 7 D 249/08 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 K 31/41 | ABN | A 6 1 K 31/41 | 4 C 0 8 6 |
| 31/415 | ABU | 31/415 | ABU |
| 31/445 | | 31/445 | |
| 31/495 | ABR | 31/495 | ABR |

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-228403

(22) 出願日 平成10年8月12日 (1998.8.12)

(71) 出願人 000006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 鈴木 健師

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 戸部 貴彦

茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100088616

弁理士 渡邊 一平 (外3名)

最終頁に続く

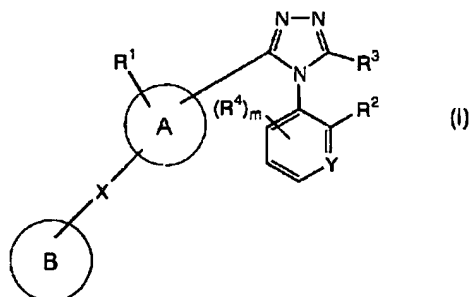
(54) 【発明の名称】 新規なトリアゾール誘導体

(57) 【要約】

【課題】 高いV1受容体親和性を有しつつ、体内動態が改善されたアルギニンバソプレッシンのV1作用阻害薬を提供する。

【解決手段】 一般式(I)で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

【化1】



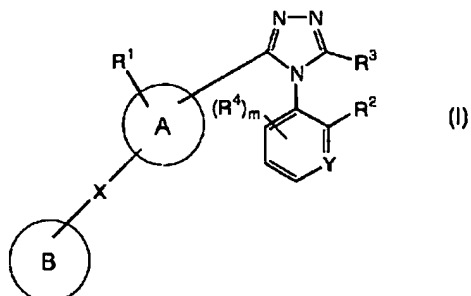
(ただし、式中のA環はベンゼン環等を、R1は水素原子、ハロゲン原子、または低級アルキル基等を、式-X-Bで表される基はR1が水素原子、または低級アルキル基のときに存在してもよい置換基で、ビフェニルやヘ

テロ環で置換されたフェニル基などを、YはNまたはCHを示し、R2は置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいアルコキシル基等を、R3は低級アルキル基等を、R4は水素原子等を示す。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（I）で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする医薬。

【化1】



（ただし、式中の記号は以下の意味を有する。）

A環：ベンゼン環、またはチオフェン環を、
R¹：水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、または低級アルキル基を、式-X-Bで表される基：R¹が水素原子、または低級アルキル基のときに存在してもよい置換基で、下記の意味を有し、

X：単結合、酸素原子、-NHCO-基、-NHCONH-基、-NHCSNH-基、または-(CH₂)_n-O-基（nは1～5の整数を示す）を示し、

B環：低級アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいアリール基または、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロ環基を示し、

Y：NまたはCHを示し、

R²：置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、フェニル基、置換されていてもよいアルコキシル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R³：水素原子、または低級アルキル基を示し、

R⁴：低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、

またはR²と一緒にシクロアルキル基を形成してもよい基を示し、

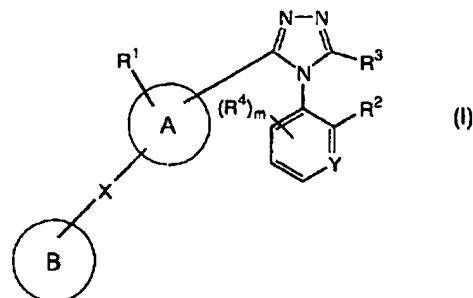
また、mは零または1～3の整数を示す。）

【請求項2】 請求項1に記載のトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とするアルギニンバソプレッシンのV₁受容体拮抗剤。

【請求項3】 請求項1に記載のトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含有することを特徴とする糖尿病性腎症の治療剤。

【請求項4】 下記一般式（I）で示されるトリアゾール誘導体又はその塩。

【化2】



（ただし、式中の記号は以下の意味を有する。）

A環：ベンゼン環、またはチオフェン環を、

R¹：水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、または低級アルキル基を、式-X-Bで表される基：R¹が水素原子、または低級アルキル基のときに存在してもよい置換基で、下記の意味を有し、

X：単結合、酸素原子、-NHCO-基、-NHCONH-基、-NHCSNH-基、または-(CH₂)_n-O-基（nは1～5の整数を示す）を示し、

B環：低級アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいアリール基または、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロ環基を示し、

Y：NまたはCHを示し、

R²：水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、フェニル基、置換されていてもよいアルコキシル基（但し、式-X-Bで表される基が無置換の4-ビフェニル基で、YがCHで、R³がメチル基のときは、R²はメトキシ以外の基を示す。）置換されていてもよい低級アルキニル基、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R³：水素原子、または低級アルキル基を示し、

R⁴：低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、またはR²と一緒にシクロアルキル基を形成してもよい基を示し、また、mは零または1～3の整数を示す。）

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、特にアルギニンバソプレッシンのV₁受容体に拮抗する新規なトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びそれらを有効成分とするアルギニンバソプレッシンのV₁受容体拮抗剤に関する。

【0002】

【従来の技術】糖尿病性腎症は糖尿病の三大合併症の一つであり、その発症進展に高血糖を中心とした代謝異常が深く関わっている。現在では蛋白尿以前に微量アルブミン尿による診断等により早期に診断が可能となり、初期糖尿病性腎症の予防・治療へのニーズが高まっている。

【0003】糖尿病患者や糖尿病モデル動物において、

血漿中のアルギニンバソプレッシン（以下、AVPと記載する。）濃度の上昇がみられることから（Diabetics, 38（1989）, 54-57）、糖尿病にAVPが関与していることが示唆されている。AVPは視床下部-下垂体系にて生合成・分泌される9個のアミノ酸からなるペプチドであり、その受容体としてV1及びV2受容体が知られているが、特にV1受容体が輸出細胞の収縮（Am. J. Physiol. 256（1989）F274-F278）、プロスタグランジンE2類の合成に関与し（J. Hypertension 11（1993）127-134）、糸球体の付加を増大させ、更にAVPによるメサングウム細胞の増殖作用に関与することが知られ、糖尿病性腎症の発症増悪に深く係わっていることが明らかにされている。又、V1選択的拮抗剤であるOPC-21268（EP 382185号公報実施例141の化合物）が実際にNIDDM患者のアルブミン尿を改善したとの臨床報告がある。以上より、V1拮抗剤が初期糖尿病性腎症の有効な予防・治療剤となりうることを期待される。

【0004】又、最近バソプレッシンはV1受容体を介して血管透過性亢進因子（VPF）および／または血管新生因子（VEGF）の産生を強力に促進することが明らかになったことから、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、動脈硬化症等の種々の疾患における血管病変の成立過程への関与が指摘されている（Biochimica et Biophysica Acta 1243（1995）195-202）。従って、V1拮抗剤は種々の疾患における血管病の予防及び治療に有用である。

【0005】一方、V2受容体拮抗剤は利尿作用を有することが知られており、浮腫を伴う腎疾患にはV1及びV2両受容体に拮抗する化合物が好ましく、このような化合物として、例えば、国際公開WO 95/03305及びWO 95/06035に記載されたベンズアゼピン誘導体が知られている。しかしながら、浮腫等を伴わない疾患、例えば、口渴、多尿等の症状を有する初期の糖尿病性腎症においては、選択的V1受容体拮抗剤がより好ましい。

【0006】又、AVPに非常に類似し、かつ視床下部-下垂体系にて生合成・分泌される9個のアミノ酸からなるペプチドとしてオキシトシンが知られており、ある種のAVP拮抗剤が、このオキシトシン受容体にも拮抗して子宮収縮、射乳作用等の作用阻害を引き起こすことが知られている。

【0007】従って、初期の糖尿病性腎症あるいは種々の疾患における血管病等の、浮腫を伴わないV1受容体に関与する疾患に対しては、V2受容体及びオキシトシン受容体に対して、V1受容体選択的で、かつ、より強力な拮抗作用を有する化合物が良好な治療剤となることが期待されている。

【0008】

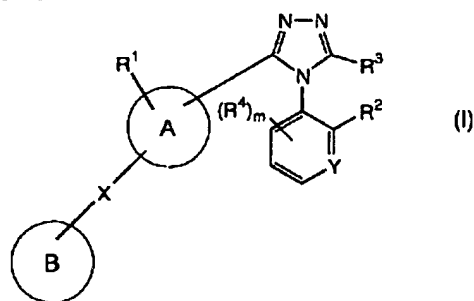
【発明が解決しようとする課題】以上のような背景のもとに、本発明の発明者らは、選択的でかつ高いV1受容体親和性を有する化合物のスクリーニングを進めてきた結果、ある種の特定のトリアゾール誘導体が上記の条件を満たすことを見だし、本発明を完成するに至った。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式（I）で示されるトリアゾール誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

【0010】

【化3】



【0011】（ただし、式中の記号は以下の意味を有する。

A環：ベンゼン環、またはチオフェン環を、

R¹：水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、または低級アルキル基を、式-X-Bで表される基：R¹が水素原子、または低級アルキル基のときに存在してもよい置換基で、下記の意味を有し、

X：単結合、酸素原子、-NHCO-基、-NHCONH-基、-NHCSNH-基、または-(CH₂)_n-O-基（nは1～5の整数を示す）を示し、

B環：低級アルキル基若しくはフェニル基で置換されていてもよいアリール基または、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロ環基を示し、Y：NまたはCHを示し、

R²：水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、フェニル基、置換されていてもよいアルコキシル基、置換されていてもよい低級アルキニル基、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R³：水素原子、または低級アルキル基を示し、

R⁴：低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、トリハロゲノメチル基、ニトロ基、またはR²と一緒にシクロアルキル基を形成してもよい基を示し、また、mは零または1～3の整数を示す。）

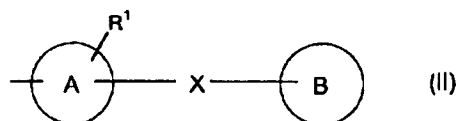
【0012】

【発明の実施の形態】本発明に係るトリアゾール誘導体について更に説明する。本発明に係るトリアゾール誘導体内でA環がベンゼン環である場合に於いて、R¹が水素または低級アルキルのとき存在してもよい置換基-

X-Bとしては、Xが単結合で、B環が無置換のアリール基、特にフェニル基であるもの、即ち、下式 (II)

【0013】

【化4】



【0014】(ただし、式中にA環、B環、R¹およびXはそれぞれ上記と同じ意味を表す。)で表されるトリアゾール環の第3位における置換基がビフェニル基、とりわけ4-ビフェニル基である化合物が好ましい。

【0015】更に、第3位の置換基がビフェニル基である場合に於いて、トリアゾール環の第4位の置換基としては、YがCHであるフェニル基が好ましく、中でも、同置換基のR²が、置換されていてもよいアルコキシル基であるものが好ましい。特に、アルコキシル基の炭素数が2~10であって、かつ、その末端の炭素原子にヘテロ環が結合しているものが好ましい。係るヘテロ環としては、4-置換ピペリジノ基、置換ピペリジル基、4-置換ピペラジニル基、置換ホモピペラジニル基、置換アゼパニル基、モルホリノ基等が挙げられる。

【0016】勿論、上記の説明は、本発明に係る化合物の内の上記式 (II) で表される置換基がビフェニル基である場合を例に取り本発明に係る化合物について概説したものである。従って、この説明は、本発明に係る化合物を総て網羅するものでもなく、好ましい化合物総てを例挙するものでもない。

【0017】なお、本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1~6個の直鎖又は分岐状の炭化水素鎖を意味する。

【0018】従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基等が挙げられる。

【0019】「低級アルコキシル基」としては、具体的には例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。また、「アルコキシル基」としては、炭素数12までのアルコキシル基を含み、具体的には、例えば上記の低級アルコキシル基に加えて、ヘプタノキシ基、オクタノキシ基、ノナノキシ基、デカノキシ基、ウンデカノキシ基、ドデカノキシ基、或いはこれらと同じ炭素数を有する分岐アルコキシル基を含む。

【0020】「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子が挙げられる。

【0021】B環基としての「ヘテロ環基」には、含窒

素芳香族5乃至6員複素環基である、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、ピラゾニル基、ピラゾリル基、ピロリジニル基、フリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピペリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基等が、更に、含窒素飽和5乃至8員複素環基である、ピペリジノ基、ピペリジル基、モルホリノ基、モルホリニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ホモピペラジニル基等が含まれる。

【0022】「低級アルキニル基」は、炭素数が2~6個のアルキニル基であり、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、1,1-ジメチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基等を挙げることができる。「低級アルキニル基」の置換基としては、水酸基や、ハロゲン原子など以外に以下に詳述する「置換基を有していてもよいアルコキシル基」等が挙げられる。

【0023】「置換されていてもよいアルコキシル基」の置換基としては、上記のヘテロ環や、同ヘテロ環が更にヘテロ環や低級アルキル基を含む置換基を有するものが挙げられる。更に、置換基を有してもよいフェニル基が含まれる。上記のフェニル基の置換基としては4-低級アルキルピペラジニルカルボニル等が挙げられる。この様な「置換されていてもよいアルコキシル基」の具体的な例としては、以下のようなものが挙げられる。フェニルアルコキシ基、(4-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニルアルコキシ基、(4-ビペリジノビペリジノカルボニル)フェニルアルコキシ基、(ビペリジノカルボニル)フェニルアルコキシ基、(4-アルキルピペラジン-1-イルカルボニル)アルコキシ基、(4-ビペリジノビペリジノカルボニル)アルコキシ基、(ピペリジノカルボニル)アルコキシ基、(モルホリノカルボニル)アルコキシ基、(アルコキシカルボニル)アルコキシ基、(ヒドロキシカルボニル)アルコキシ基、[(4-アルキルピペラジン-1-イル)アルキルアミノカルボニル]アルコキシ基、[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]アルコキシ基、[4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イル]アルコキシ基、(4-アルキルピペラジン-1-イル)アルコキシ基、(4-アルキルホモピペラジン-1-イル)アルコキシ基、(4-ビペリジノビペリジノ)アルコキシ基、[(ビペリジニル-1-イル)アルキルアミノ]アルコキシ基、ビペリジノアルコキシ基、ビペリジ

ルアルコキシ基、モルホリノアルコキシ基、ピリジルアルコキシ基、イミダゾリルアルコキシ基、(2-アミノフェノキシ)アルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基、等が挙げられる。

【0024】「置換されていてもよいアミノ基」としては、低級アルキル基、即ち、炭素数1〜6個の直鎖状又は分岐状のアルキル基で置換されているアミノ基でもよい。また、他の置換基と共に窒素原子を含むヘテロ環を形成していてもよく、この様なヘテロ環としては、B環として例示した上記のようなヘテロ環が含まれる。また、これらのヘテロ環は更に置換基を有していてもよく、そのような置換基を有するアミノ基としては、低級アルキル基や、酢酸、プロピオン酸等の酸残基がヘテロ環の4位の窒素原子に結合したものが含まれる。

【0025】 R^2 とオルト位に結合した R^4 とから形成されるシクロアルキル基としては、具体的には、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。

【0026】A環がフェニル基の場合であって、同環と式-X-Bより構成される置換基の具体的な例としては以下のようなものが挙げられる。フェノキシフェニル基、フェニルアルコキシフェニル基、(2-ビフェニル)カルボニルアミノフェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいビフェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいフリルカルボニルアミノフェニル基、ビフェニル基、ピペリジノフェニル基、(ピペリジノアルコキシ)フェニル基、置換基を有してもよいピロリジニルフェニル基、置換基を有してもよいイミダゾリルフェニル基、置換基を有してもよいチアゾリルフェニル基、モルホリノフェニル基、(モルホリノアルコキシ)フェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいフェニルウレイレノフェニル基、低級アルキル基で置換されていてもよいフェニルチオウレイレノフェニル基、フェノキシフェニル基、フェニルチオフェニル基等が挙げられる。

【0027】「アリール基」は、好ましくは炭素数6〜14のアリール基であり、具体的には、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。

【0028】本発明化合物は、無機酸又は有機酸と塩を形成することができる場合があり、それらの塩もV1作用阻害作用を有する。好適な塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくはリン酸等の鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン等

の有機塩基との塩、リジン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩等を挙げることができる。又、低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラート又はベンジルハライド等との反応で4級アンモニウム塩を形成することもできるが、4級アンモニウム塩としては、ヨウ化メチル又はベンジルクロリド等との塩が好ましい。

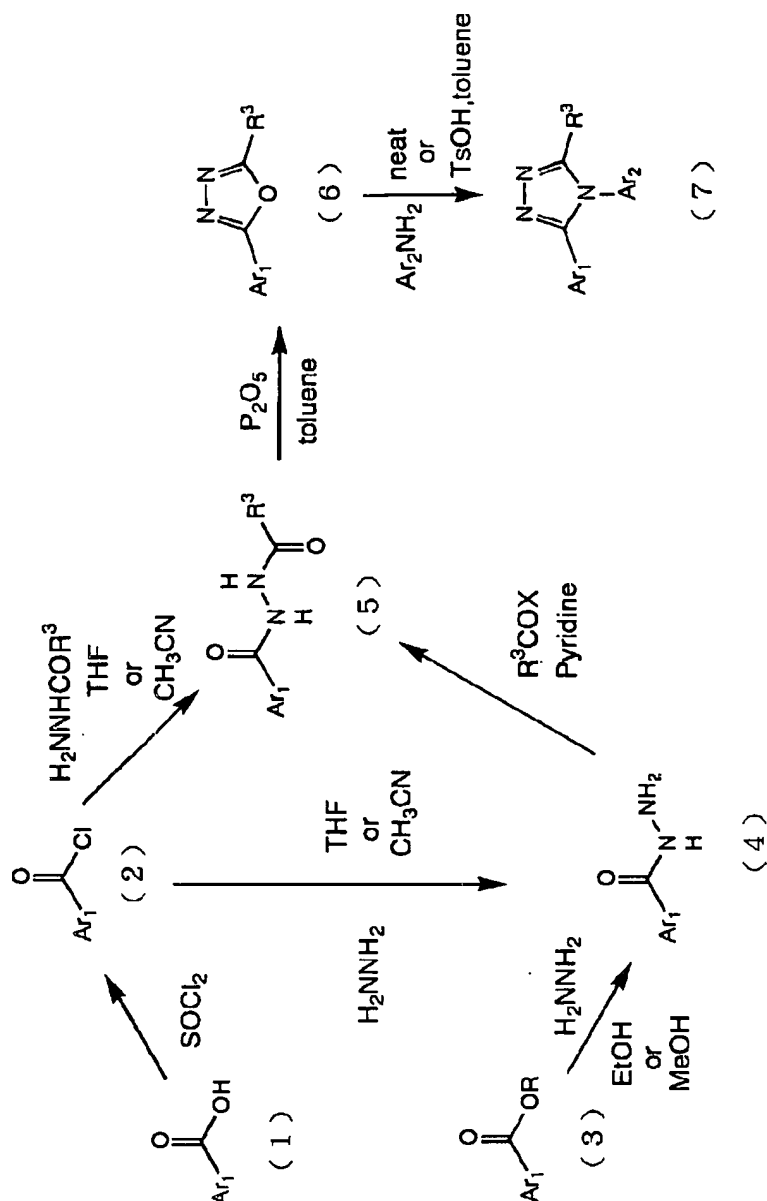
【0029】本発明化合物には、不斉炭素原子に基づく光学異性体、二重結合やシクロヘキサン環に基づく幾何異性体が存在する場合があります、2以上の不斉炭素原子を有するときは、更に、ジアステレオ異性体が存在する。本発明には、これらの各種異性体の単離されたもの及びこれら異性体の混合物が含まれる。又、本発明化合物には、水和物、各種溶媒和物、また互変異性体等が含まれる。さらに、本発明化合物には結晶多形を有する化合物もあり、本発明化合物にはそれらの結晶形がすべて包含される。

【0030】本発明に係る医薬の有効成分である化合物は、一般式(I)に於いて、A環と式-X-Bより構成される置換基が無置換の4-ビフェニル基で、 R^3 がメチル基で、 R^4 が水素原子で、YがCHで、 R^2 がメトキシ基のものを除き新規である。上記の式(I)に於いてA環と式-X-Bより構成される置換基が無置換の4-ビフェニル基で、 R^3 がメチル基で、 R^4 が水素原子で、YがCHで、 R^2 がメトキシ基のものは、ラボテスト社(ドイツ国フライベルグ市)により合成されたもので、このものは、ラボテスト社より請求により入手可能なものである。

【0031】(製造法)以下本発明に係る化合物の製造法について説明する。基本骨格である3,4-ジアリール置換-5-置換-1,2,4-トリアゾール誘導体(7)は、通常下記に示す2つの方法により製造することができる。まず、第1の方法としては、下式化5に示すように芳香族カルボン酸(1)を塩化チオニルなどで活性化した芳香族カルボン酸クロリドとしてテトラヒドロフランやアセトニトリル等の不活性溶媒中で縮合するか、或いは、芳香族カルボン酸エステルを10等量のヒドラジンとアルコール中で反応させることにより得た酸ヒドラジド(4)、を無水酢酸などのアシル化剤とピリジンなどの有機塩基の存在下で縮合させるか、または、芳香族カルボン酸クロリド(2)を直接酸ヒドラジドと反応させることによりジアシルヒドラジン(5)を得、かくして得たジアシルヒドラジン(5)を五酸化リンなどの脱水剤の存在下で環化反応させ、1,3,4-オキサゾール(6)を得、これをアニリン誘導体と無溶媒で加熱、或いはトシル酸等の酸触媒の存在下でトルエンなどの溶媒中で加熱還流することで目標とする1,2,4-トリアゾール誘導体(7)を得ることができる。

【0032】

【化5】



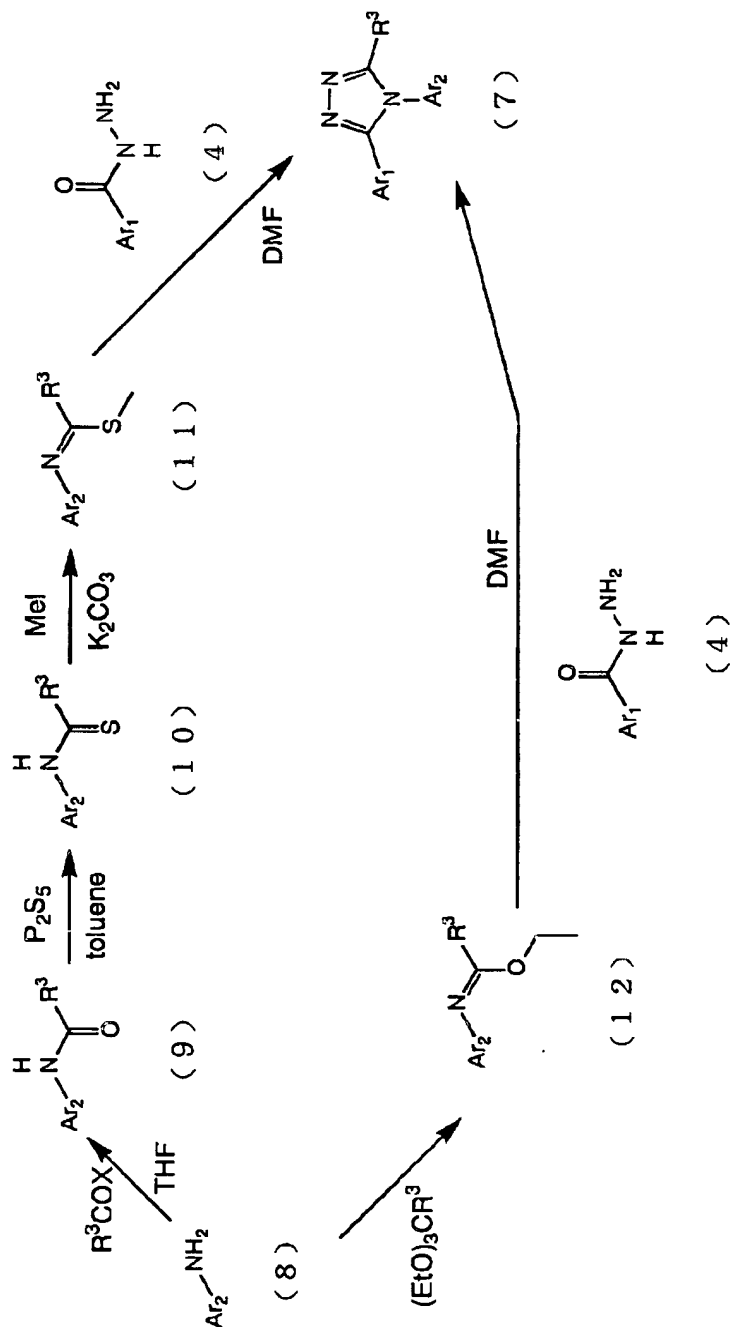
【0033】なお、ジアシルヒドラジン(5)の製造方法については、E. Klinsberg, J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 5786-5789に記載されているので必要に応じ参照されたい。また、加熱還流の際に使用する酸触媒としては、トシル酸以外にメシル酸、カンファースルホン酸等が使用でき、溶媒としては、トルエン以外にキシレン、モノまたはジクロロベンゼン等が使用できる。

【0034】第2の方法としては、下式化6に示したようにアニリン誘導体(8)を無水酢酸などのアシル化剤とテトラヒドロフラン等の有機溶媒中で縮合させてアニリド(9)を得、これをトルエンなどの有機溶媒中で五硫化リンを用いてチオアミド化してチオアミド(10)を得、かくして得たチオアミド(10)をヨウ化メチル

でS-メチルチオイミデート(11)として、これを酸ヒドラジド(4)とジメチルホルムアルデヒド(以下DMFと称することもある)中120℃で加熱反応させ、1,2,4-トリアゾール誘導体(7)を得るか、或いは化合物(8)をオルト酸エステルと加熱させてO-アルキルイミデート(12)とし、これを酸ヒドラジド(4)と上記と同様に反応させて、1,2,4-トリアゾール誘導体(7)を得ることができる。酸ヒドラジド(4)との反応は、溶媒としては、DMF以外にジメチルアセトアミド、DMSO、1-メチル-2-ピロリドン等が好適に使用される。

【0035】

【化6】

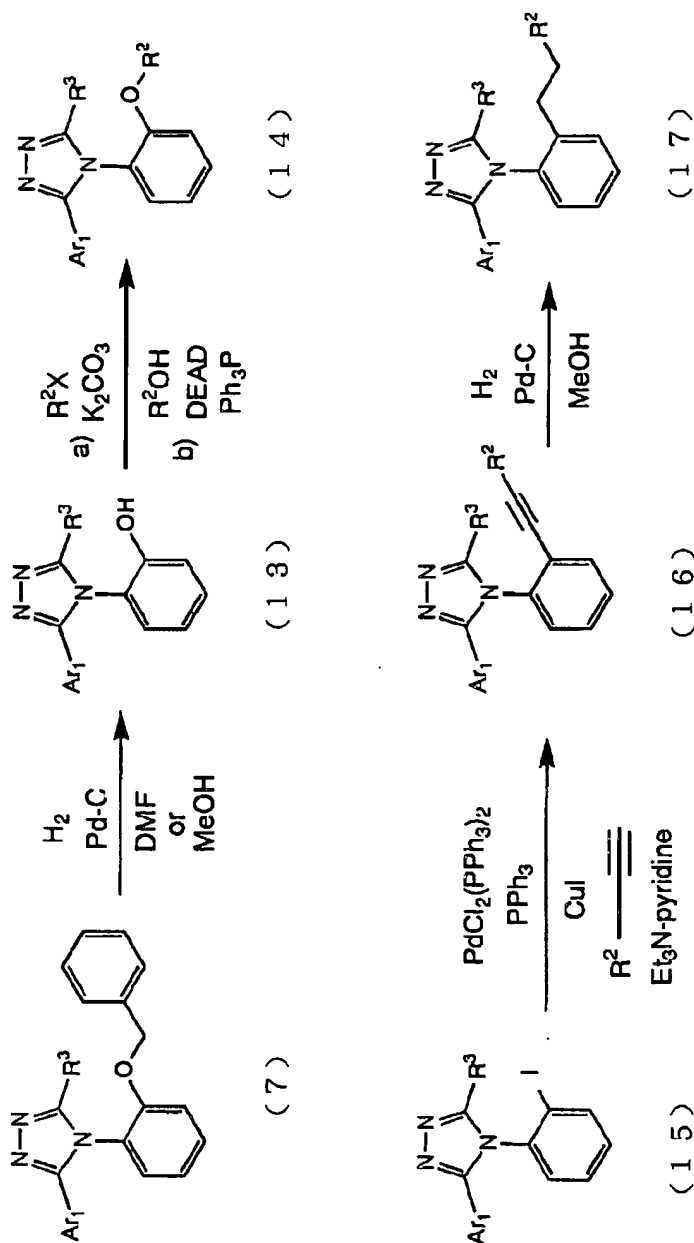


【0036】次に、 R^2 等の側鎖の変換方法について説明する。側鎖の変換方法としては、下式化6に示す方法が挙げられる。即ち、ベンジルオキシ誘導体(7)を接触還元にて、脱ベンジル化して、フェノール誘導体化合物(13)を得て、これにアルキルハライド、アルキルスルホネートまたはアルコールとの光延反応で、アルキル基を導入し、アルコキシフェニルトリアゾール誘導体(14)を得る。また、アルキレンジハライドとフェノール誘導体化合物(13)とを反応させて、ハロゲノアルコキシフェニルトリアゾール誘導体とし、これをアミ

ンとの置換反応に付すことによりアミノアルコキシフェニルトリアゾール誘導体を得る。また、ヨウ素体(15)を、園頭反応($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , PPh_3 , アセチレン/ Et_3N -ピリジン)に付して、アルキレン誘導体(16)を得て、これを接触還元に付すことで、アルキルフェニルトリアゾール誘導体(17)を得る。

【0037】

【化7】



【0038】なお、本発明化合物には前記のごとく、ラセミ体、光学活性体、ジアステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する場合がある。ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一般的なラセミ分割法（例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法。）により立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。又、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。

【0039】

【発明の効果】本発明化合物は、AVPのV2受容体及びオキシトシン受容体に対し、AVPのV1受容体を選択的に拮抗し、例えば、血管拡張作用、血圧降下作用、

心機能亢進作用、心筋細胞肥大抑制作用、血管平滑筋増殖／肥大抑制作用、メサンギウム細胞増殖／肥大抑制作用、メサンギウム細胞収縮抑制作用、血小板凝集抑制作用、血管透過性亢進因子（VPF）／血管新生因子（VEGF）産生抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、肝糖新生抑制作用等を有する。

【0040】又、本発明化合物のAVPに対する作用はV1受容体選択的であるため、V2受容体拮抗に基づく利尿作用、あるいはオキシトシン受容体拮抗に基づく子宮収縮等の作用を伴うことなく、AVPのV1受容体が関与する諸疾患の処置に用いることができ、例えば、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血小板凝集抑制剤等として有用であり、高血圧、心不全、腎疾患、脳血管障害、糖尿病、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜

症、各種虚血性疾患、循環不全、動脈硬化、胃潰瘍、悪心、嘔吐、失神、悪性腫瘍、癌、腎機能障害等の予防および治療に有効である。特に、初期の糖尿病性腎症の予防及び治療に有用である。又、本発明化合物は、経口吸収性に優れ、しかも、生体内で代謝を受けにくく持続性が良好である。

【0041】以下に本発明化合物の有する薬理作用について実験例により説明する。

【0042】無麻酔ラットにおけるV1拮抗作用（経口投与）

実験開始2～3日前に予め左頸動脈に血圧測定用カニューレを、左頸静脈にAVP投与用カニューレを挿入しておいたWistar系雄性ラット（体重300～320g）を用いてV1拮抗作用を検討した。血圧は動脈カニューレより圧カトランスデューサーを介して無麻酔下で測定した。被験化合物を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、1、10、および100mg/kgの用量で経口投与した。

【0043】被験化合物投与前のAVP30mU/kg静脈内投与による拡張期血圧の上昇を100%とし、被験化合物投与30分後から8時間後まで、定期的にAVP30mU/kg静脈内投与による昇圧を測定し、被験化合物による昇圧の抑制率を求め被験化合物のV1拮抗作用とした。この結果、本発明化合物は、強力かつ持続的なV1拮抗作用を示した。

【0044】一般式(I)で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩または水和物等の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

【0045】本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、年齢、性別、体重等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

【0046】本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。

【0047】組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊

剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エチルアルコールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0048】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の、溶液剤、懸濁剤、及び乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）の様な界面活性剤等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0049】

【実施例】以下、実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。なお、本発明が実施例の化合物のみに限定されないことはいうまでもない。さらに、本発明で使用される原料が新規な場合は参考例として説明する。

【0050】（実施例1）

4-（2-メトキシフェニル）-3-（4'-ヒブフェニル）-1,2,4-トリアゾール（化合物番号22）
3-（4'-ヒブフェニル）-1,3,4-オキサジアゾール（538mg）とo-アニシジン（6ml）を無溶媒で150℃で12時間加熱した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物を茶色固形物として95mg（12%）得た。得られた化合物のNMRデータは以下の通りである。
3.63(3H,s), 7.11(1H,t, J=7.5Hz), 7.25(1H,d, J=8.4Hz), 7.35-7.57(7H,m), 7.67-7.69(4H,m), 8.72(1H,s)

【0051】（参考例1）

N-（2-ベンジルオキシフェニル）アセトアミド
無水酢酸(20ml)を2-アミノフェノール(10.91g)の酢酸エチル(100ml)溶液に室温下加え、30分攪拌した。反応液を濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、結晶を濾取し

た。この結晶、ベンジルブロミド(18.8g)、および炭酸カリウム(30.0g)のアセトニトリル(300ml)混合液を70℃で終夜撹拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物を白色固形物として22.64g(94%)得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 242(M^+ +H). 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.15(3H, s), 5.12(2H, s), 6.92-7.05(3H, m), 7.35-7.48(5H, m), 7.76(1H, br s), 8.30-8.40(1H, m).

【0052】(参考例2)

N-(2-ベンジルオキシフェニル)-S-メチルアセトチオイミデート

N-(2-ベンジルオキシフェニル)アセトアミド(22.55g)、五硫化リン(23.0g)のトルエン(300ml)混合液を70℃で2時間撹拌した。反応液の上澄み分を分離後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、N-(2-ベンジルオキシフェニル)チオアセトアミドを茶色液体として11.51g得た。これとヨウ化メチル(20.0g)、炭酸カリウム(30.0g)のアセトニトリル(300ml)混合液を50℃で3時間撹拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物を赤色液体として16.23g(64%)得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 272(M^+ +H). 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.97(3H, s), 2.46(3H, s), 4.99(2H, s), 6.65(1H, d, $J=10$ Hz), 6.90-7.08(3H, m), 7.28-7.49(5H, m).

【0053】(参考例3)

ビフェニル-4-カルボン酸ヒドラジド

ビフェニル-4-カルボン酸エチル(2.26g)、ヒドラジン・1水和物(5.0g)のエタノール(100ml)混合液を封管容器中170度で終夜撹拌した。反応液を濃縮後酢酸エチルを加え結晶を濾取し、表題化合物を白色固形物として1.59g(75%)得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 213(M^+ +H). 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 4.52(2H, br s), 7.30-7.60(3H, m), 7.60-7.90(4H, m), 7.90-8.00(2H, m), 9.83(1H, br s).

【0054】(実施例2)

4-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(化合物番号39)

N-(2-ベンジルオキシフェニル)-S-メチルアセトチオイミデート(300mg)、4-ビフェニルカルボン酸ヒドラジド(212mg)のジメチルホルムアミド(DMF, 3ml)溶液を120℃で2時間撹拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色固形物として275mg(66%)得た。このもののNMRデータは以下の通りである。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.31(3H, s), 4.95(1H, d, $J=13$ Hz), 5.06(1H, d, $J=13$ Hz), 6.95-7.15(4H, m), 7.20-7.60(14H, m)/ $CDCl_3$

【0055】(実施例3)

2-[3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]フェノール(化合物番号43)

4-(2-ベンジルオキシフェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(2.78g)、10%パラジウム-炭素(0.50g)のDMF(50ml)混合液を室温下、終夜撹拌した。反応液を熱時濾過後、濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、結晶を濾取して、表題化合物を灰色固形物として(2.05g)得た。このもののNMRデータは以下の通りである。

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 2.17(3H, s), 6.95(1H, t, $J=8$ Hz), 7.07(1H, t, $J=8$ Hz), 7.30-7.53(7H, m), 7.60-7.65(4H, m), 10.33(1H, s)/DMSO- d_6

【0056】(参考例4)

4-[2-(6-ブロモヘキシルオキシ)フェニル]-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール

2-[3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]フェノール(1.04g)、1, 6-ジブロモヘキサン(3.90g)、炭酸カリウム(3.0g)のアセトニトリル(50ml)混合液を50℃で30分撹拌した。反応液を濾過後、残渣に酢酸エチルを加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、表題化合物をアモルファスとして1.22g(77%)得た。このものの物性は以下の通りである。

FAB-MS m/z : 492(M^+ +H). 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.15-1.35(4H, m), 1.50-1.65(2H, m), 1.68-1.90(2H, m), 2.29(3H, s), 3.31(2H, t, $J=7$ Hz), 3.75-3.99(2H, m), 7.06(2H, t, $J=8$ Hz), 7.15-7.60(13H, m).

【0057】(実施例4)

4-{2-[6-メチルピペラジン-1-イル]フェニル}-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(化合物番号54)

4-(2-(6-ブロモヘキシルオキシ)フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(0.60g)、1-メチルピペラジン(200mg)、炭酸カリウム(2.0g)のアセトニトリル(20ml)混合液を70℃で2時間撹拌した。反応液を濾過後、残渣にクロロホルム-メタノール(10:1)を加え、これを水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色固形物として420mg(69%)

得た。このもののNMRデータは以下の通りである。

1.18-1.23(4H, m), 1.35-1.44(2H, m), 1.51-1.60(2H, m), 2.22-2.30(4H, m), 2.27(3H, s), 2.29(3H, s), 2.42(6H, brs), 3.80-3.87(1H, m), 3.91-3.98(1H, m), 7.02-7.07(2H, m), 7.17(1H, dd, J=1.7Hz, 7.7Hz), 7.31-7.56(10H, m) / CDCl_3

【0058】(実施例5)

4-(2-[4-(4-ピペリジル)ブトキシ]フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(化合物番号72)
2-[3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]フェノール(440mg)、4-[4-(1-トリチル)ピペリジル]ブチルトレンスルホネート(890mg)、炭酸カリウム(2.0g)のアセトニトリル(10ml)混合液を80℃で3時間撹拌した。反応液を濾過後、濾液を濃縮して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物のN-トリチル体1.01g(quant.)を得た。このうち500mgを塩酸-エタノール-酢酸エチル中で脱保護して表題化合物を220mg(67%)得た。このもののNMRデータは以下の通りである。

0.90-1.75(11H, m), 2.30(3H, s), 2.55-2.85(2H, m), 3.00-3.25(2H, m), 3.80-4.05(2H, m), 7.10-7.80(13H, m), 8.81(1H, br), 9.05(1H, br) / $\text{DMSO}-d_6$

【0059】(実施例6)

4-(2-[3-(3-ピリジル)プロピル]フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(化合物番号85)
2-[3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]フェノール(220mg)、3-(3-ピリジル)プロパノール(140mg)、トリフェニルホスフィン(310mg)のTHF(5ml)溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル(210mg)を加え、20分撹拌した。反応液を濃縮後残渣を残し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサノール-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色固形物として156mg(52%)得た。このもののNMRデータは以下の通りである。
1.75-1.95(2H, m), 2.32(3H, s), 2.30-2.60(2H, m), 3.75-4.00(2H, m), 6.95-7.60(15H, m), 8.30(1H, s), 8.39(1H, d, J=5Hz) / CDCl_3

【0060】(実施例7)

4-(2-(2-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イル)カルボニルフェニル]エチニル)フェニル)-3-

-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(化合物番号41)

4-(2-ヨウ化フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(1.30g)、トリエチルアミン(10ml)、ビリジン(4ml)、ヨウ化銅(56mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(104mg)およびトリフェニルホスフィン(780mg)の混合液を70℃で終夜撹拌した。反応液を濾過後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサノール-酢酸エチルで結晶化し表題化合物をベージュ粉末として1.22g(68%)得た。このもののNMRデータは以下の通りである。

2.25-2.47(4H, m), 2.33(3H, s), 2.38(3H, s), 3.42(2H, brs), 3.79(2H, brs), 7.30-7.58(17H, m) / DMSO

【0061】(実施例8)

4-(2-(2-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イル)カルボニルフェニル]エチニル)フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(化合物番号41)

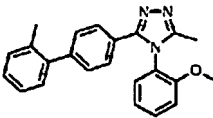
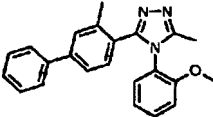
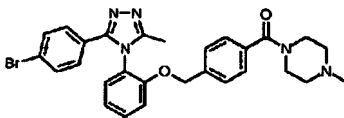
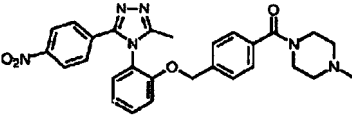
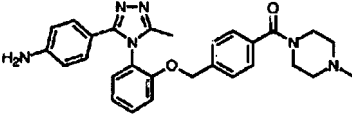
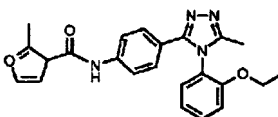
4-(2-(2-[4-(4-メチルピペラジーン-1-イル)カルボニルフェニル]エチニル)フェニル)-3-(4'-ビフェニル)-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール(1.09g)をメタノール(30ml)中、10%パラジウム-炭素(700mg)を触媒として3日間接触還元し付した。反応液を濾過後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、ヘキサノール-酢酸エチルで結晶化し表題化合物を白色粉末として1750mg(67%)得た。このもののNMRデータは以下の通りである。

2.20-2.65(8H, m), 2.23(3H, s), 2.30(3H, s), 3.41(2H, brs), 3.75(2H, brs), 6.93(2H, d, J=7.8Hz), 7.17-7.56(15H, m) / DMSO

【0062】又、上記実施例に於いて得られた化合物を含め本発明に係る新規なトリアゾール化合物の代表的な化合物の構造式をその物性と共に下記の表1~16に示す。また、実施例に記載した化合物以外の化合物の内、物性を無定形結晶と表示したものを中心にそのNMRデータも表17~23に合せて示す。なお、実施例に記載にした以外の化合物も、前記製造法及び実施例に記載の方法とほぼ同様にして、又はそれらに当業者に自明の若干の変法を適用して、容易に製造することができる。

【0063】

【表1】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|---|
| 1 | 161-163 |  |
| 2 | 170-172 |  lumarate |
| 3 | Amorph. |  |
| 4 | Amorph. |  |
| 5 | Amorph. |  |
| 6 | 204-206 |  |

【0064】

【表2】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 7 | 241-242 | |
| 8 | Amorph. | |
| 9 | Amorph. | |
| 10 | 149-150 | |
| 11 | 157-159 | |
| 12 | Amorph. | |

【0065】

【表3】

| 化合物 番号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|-----------|--------------|-------|
| 13 | 181-183 | |
| 14 | 125-126 | |
| 15 | 190-192 | |
| 16 | 185-187 | |
| 17 | Amorph. | |
| 18 | Amorph. | |

【0066】

【表4】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 19 | 196-198 | |
| 20 | Amorph. | |
| 21 | Amorph. | |
| 22 | 205-207 | |
| 23 | 122-123 | |
| 24 | 145-146 | |

【0067】

【表5】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 25 | 117-119 | |
| 26 | 181-183 | |
| 27 | 89-91 | |
| 28 | 100-102 | |
| 29 | 215-218 | |
| 30 | 167-169 | |

【0068】

【表6】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 31 | 117-120 | |
| 32 | 136-138 | |
| 33 | 183-184 | |
| 34 | 153-155 | |
| 35 | 111-112 | |
| 36 | 125-127 | |

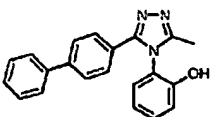
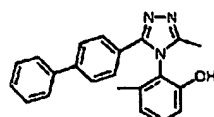
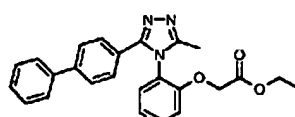
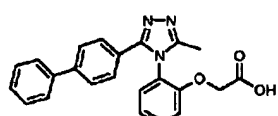
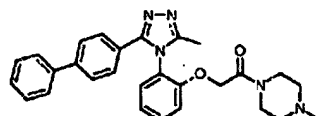
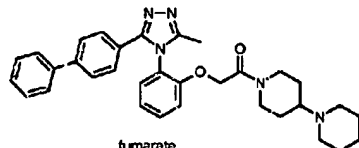
【0069】

【表7】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 37 | 190-191 | |
| 38 | 164-165 | |
| 39 | 171-172 | |
| 40 | 203-205 | |
| 41 | 128-130 | |
| 42 | 92-95 | |

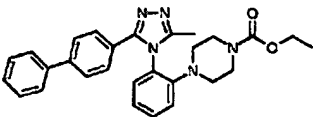
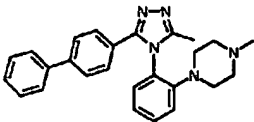
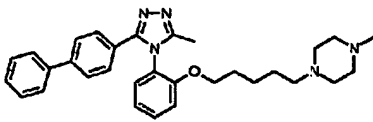
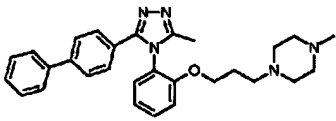
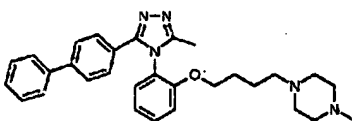
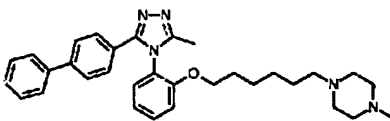
【0070】

【表8】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|--|
| 43 | >300 |  |
| 44 | 263-265 |  |
| 45 | 134-136 |  |
| 46 | 154-164 |  |
| 47 | 178-180 |  |
| 48 | Amorph. |  fumarate |

【0071】

【表9】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|--|
| 49 | 204-206 |  |
| 50 | 98-99 |  |
| 51 | 115-116 |  |
| 52 | 127-128 |  |
| 53 | 103-104 |  |
| 54 | 96-97 |  |

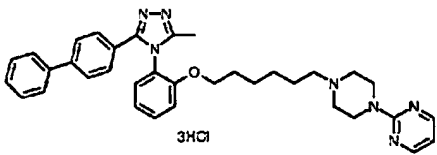
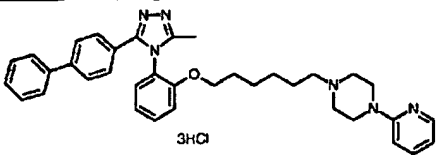
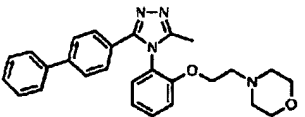
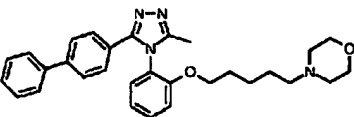
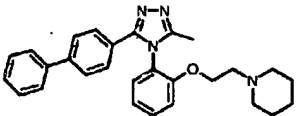
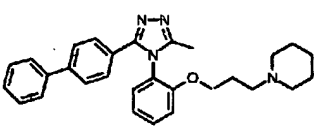
【0072】

【表10】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 55 | 67-68 | |
| 56 | 70-71 | |
| 57 | 87-88 | |
| 58 | Amorph. | |
| 59 | Amorph. | |
| 60 | Amorph. | |

【0073】

【表11】

| 化合物 番 号 | 性 质 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|--|
| 61 | Amorph. |  3HCl |
| 62 | Amorph. |  3HCl |
| 63 | 137-139 |  |
| 64 | 80-82 |  |
| 65 | 107-108 |  |
| 66 | 104-105 |  |

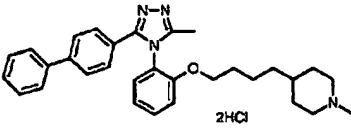
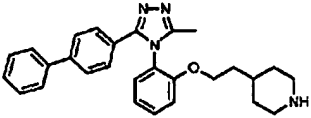
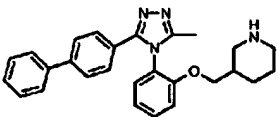
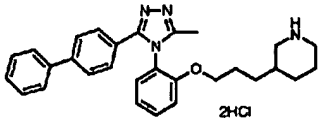
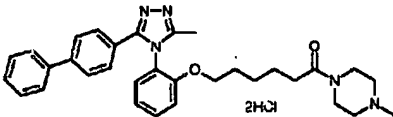
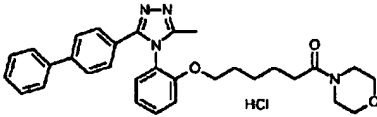
【0074】

【表12】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 67 | 79-81 | |
| 68 | 90-91 | |
| 69 | 98-100 | |
| 70 | 73-73 | |
| 71 | Amorph. | |
| 72 | Amorph. | |

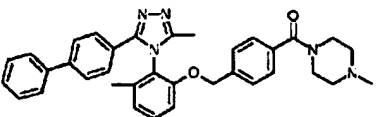
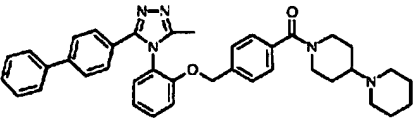
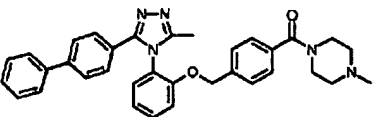
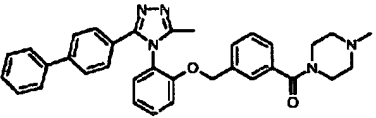
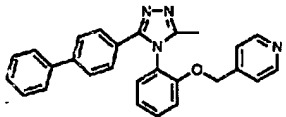
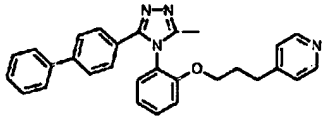
【0075】

【表13】

| 化合物 番号 | 物 性 (融点℃) | 構 造 式 |
|-----------|--------------|---|
| 73 | Amorph. |  2HCl |
| 74 | — |  |
| 75 | Amorph. |  |
| 76 | Amorph. |  2HCl |
| 77 | Amorph. |  2HCl |
| 78 | Amorph. |  HCl |

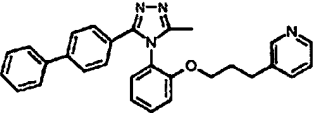
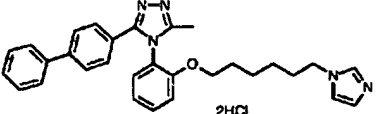
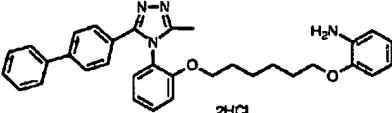
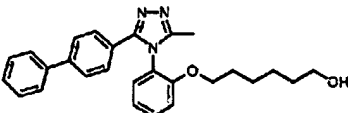
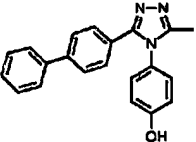
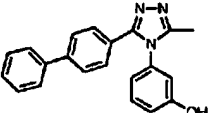
【0076】

【表14】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|--|
| 79 | 161-164 |  |
| 80 | 147-150 |  |
| 81 | 179-180 |  |
| 82 | 82-84 |  |
| 83 | — |  |
| 84 | — |  |

【0077】

【表15】

| 化合物 番 号 | 物 性 (熔点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|---|
| 85 | — |  |
| 86 | 80-82 |  |
| 87 | Amorph. |  |
| 88 | Oil |  |
| 89 | 290-292 |  |
| 90 | 277-279 |  |

【0078】

【表16】

| 化合物 番 号 | 物 性 (融点℃) | 構 造 式 |
|------------|--------------|-------|
| 91 | 124-125 | |
| 92 | 85-87 | |
| 93 | 157-158 | |
| 94 | 112-113 | |
| 95 | 142-143 | |
| 96 | 148-150 | |

【0079】

【表17】

| 化合物 番 号 | $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) |
|------------|--|
| 3 | 2.14(3H, s), 2.31(3H, s), 2.46(2H, br s), 3.42(2H, br s), 3.79(2H, br s), 4.93-5.06(2H, m), 7.00-7.05(3H, m), 7.10(1H, dt, J=7.8, 1.0 Hz), 7.21(1H, dd, J=7.8, 1.9 Hz), 7.31(3H, t, J=8.8 Hz), 7.39(2H, dd, J=6.9, 1.9 Hz), 7.48(1H, m)/CDCl ₃ |
| 4 | 2.33(6H, s), 2.49(2H, br s), 3.41(2H, br s), 3.79(2H, br s), 4.93-5.06(2H, m), 7.06(2H, d, J=8.3 Hz), 7.11-7.17(2H, m), 7.23(1H, m), 7.32(2H, d, J=10.3 Hz), 7.52(1H, m), 7.60-7.63(2H, m), 8.11(2H, d, J=9.3 Hz)/CDCl ₃ |
| 5 | 2.27(3H, s), 2.32(3H, s), 2.47(2H, br s), 3.41(2H, br s), 3.79(4H, br s), 4.94-5.06(2H, m), 6.50-6.52(2H, m), 7.00-7.07(4H, m), 7.18-7.21(3H, m), 7.31(2H, d, J=8.3 Hz), 7.43(1H, m)/CDCl ₃ |
| 8 | 1.65(3H, s), 2.25(3H, s), 2.32(3H, s), 2.45(2H, br s), 3.39(2H, br s), 3.75(2H, br s), 4.93-5.03(2H, m), 7.00-7.19(4H, m), 7.22(1H, m), 7.26-7.37(7H, m), 7.48(1H, m), 7.81(1H, br s), 7.91(1H, br s)/CDCl ₃ |
| 9 | 1.64(3H, s), 2.23(3H, s), 2.29(3H, s), 2.32(2H, br s), 2.44(2H, br s), 3.37(1H, br s), 3.77(1H, br s), 4.90-4.98(2H, m), 7.00-7.09(5H, m), 7.11-7.25(9H, m), 7.26(1H, m), 7.43(1H, m), 7.56(1H, br s), 7.71(1H, d, J=7.6 Hz), 8.62(1H, br s)/CDCl ₃ |

【0080】

【表18】

| | |
|----------------|---|
| 12 fumarate | 1.30-1.70(6H, m), 1.90-2.05(2H, m), 2.12(3H, s), 2.40-2.80(6H, m), 3.70(3H, s), 8.90-4.65(2H, m), 6.54(2H, s), 6.75-7.55(8H, m)/DMSO-d ₆ |
| 17 | 1.95(3H, s), 2.26(3H, s), 2.31(3H, s), 2.48(3H, s), 3.38(2H, br s), 3.76(2H, br s), 5.03(2H, m), 6.89(1H, d, J=0.9 Hz), 6.92-7.00(2H, m), 7.10(2H, d, J=6.9 Hz), 7.26-7.44(3H, m), 7.51(2H, m), 7.82(2H, dd, J=6.9, 2.0 Hz)/CDCl ₃ |
| 18 | 1.95(3H, s), 2.26(3H, s), 2.31(3H, s), 2.45(2H, br s), 2.74(3H, s), 3.38(2H, br s), 3.76(2H, br s), 4.98-5.08(2H, m), 6.91-7.00(2H, m), 7.04(2H, d, J=8.3 Hz), 7.28-7.37(4H, m), 7.48(2H, dd, J=6.9, 1.9 Hz), 7.77(2H, dd, J=6.9, 1.9 Hz)/CDCl ₃ |
| 20 | 1.22(3H, t, J=7.4 Hz), 2.31(3H, s), 2.62(2H, q, J=7.8 Hz), 4.97-5.10(2H, m), 6.96(1H, d, J=0.9 Hz), 7.00-7.29(8H, m), 7.33-7.38(3H, m), 7.47-7.55(3H, m)/CDCl ₃ |
| 21 | 2.05(3H, s), 2.27(3H, s), 2.32(3H, s), 2.43(2H, br s), 3.36(2H, br s), 3.75(2H, br s), 5.05(2H, m), 6.80(1H, d, J=3.9 Hz), 6.88(1H, d, J=7.9 Hz), 7.03(1H, d, J=7.9 Hz), 7.08-7.11(3H, m), 7.26-7.44(6H, m), 7.50-7.53(2H, m)/CDCl ₃ |

【0081】

【表19】

| | |
|-----------------|---|
| 4 8 funarate | 1. 25-1. 90(10H, m), 2. 24(3H, s), 2. 45-3. 00(5H, m), 3. 65-3. 80(2H, m), 4. 30-4. 40(2H, m), 4. 92(1H, d, J=15Hz), 5. 04(1H, d, J=15Hz), 6. 56(2H, s), 7. 00-7. 70(13H, m)/DMSO-d ₆ |
| 5 1 | 1. 01-1. 12(2H, m), 1. 16-1. 29(2H, m), 1. 37-1. 48 (2H, m), 2. 04-2. 21 (10H, m), 2. 10(3H, s), 2. 16(3H, s), 3. 81-4. 01(2H, m), 7. 12(1H, t, J=7. 7Hz), 7. 27(1H, d, J=8. 1Hz), 7. 34-7. 56(7H, m), 7. 63-7. 67(4H, m) |
| 5 5 | 1. 20(6H, brs), 1. 36-1. 44(2H, m), 1. 50-1. 57(2H, m), 2. 24-2. 30(4H, m), 2. 28 (3H, s), 2. 29(3H, s), 2. 43(6H, brs), 3. 80-3. 87(1H, m), 3. 90-3. 98(1H, m), 7. 02-7. 06(2H, m), 7. 16(1H, dd, J=1. 8Hz, 8. 1Hz), 7. 31-7. 56(10H, m)/CDCl ₃ |
| 5 8 | 1. 15-1. 20(6H, m), 1. 47-1. 67(4H, m), 1. 91-2. 00(2H, m), 1. 99(3H, s), 2. 25(3H, s), 2. 83(3H, s), 3. 03(1H, brs), 3. 40-3. 70(4H, m), 3. 98-4. 07(3H, m), 7. 06(1H, d, J=7. 8Hz), 7. 19(1H, d, J=8. 7Hz), 7. 37-7. 54 (6H, m), 7. 69-7. 75(4H, m)/DMSO |
| 5 9 | 1. 13-1. 18(4H, m), 1. 51-1. 60(4H, m), 1. 96(3H, s), 2. 14(2H, brs), 2. 26(3H, s), 2. 77(3H, s), 2. 98(2H, brs), 3. 18-3. 77(8H, m), 7. 06(1H, d, J=7. 5Hz), 7. 18(1H, d, J=8. 4Hz), 7. 36-7. 53(13H, m), 11. 40-11. 55 (1H, m), 11. 66-11. 84(1H, m)/DMSO |

【0082】

【表20】

| | |
|-------------|--|
| 6 0 | 1. 53(2H, quint, J=7. 0Hz), 2. 19(2H, t, J=7. 0Hz), 2. 24-2. 42(8H, m), 2. 25(3H, s), 2. 33(3H, s), 3. 12(2H, quart, J=7. 0Hz), 4. 25(1H, d, J=14. 6Hz), 4. 37(1H, d, J=14. 6Hz), 5. 80(1H, t, J=7. 0Hz), 6. 99(1H, brd, J=8. 4Hz), 7. 23(1H, brd, J=7. 8Hz), 7. 521-7. 58(11H, m)/CDCl ₃ |
| 6 1 3HCl | 0. 90-1. 20(6H, m), 1. 25-1. 70(2H, m), 2. 40(3H, s), 2. 75-3. 00(4H, m), 3. 20-3. 55(4H, m), 3. 80-4. 05(2H, m), 4. 50-4. 65(2H, m), 6. 70-6. 80 (1H, m), 7. 10-7. 80(13H, m), 8. 80-8. 45(2H, m), 11. 41(1H, br)/DMSO-d ₆ |
| 6 2 3HCl | 0. 90-1. 20(6H, m), 1. 25-1. 70(2H, m), 2. 36(3H, s), 2. 80-3. 20(4H, m), 3. 40-3. 75(4H, m), 3. 80-4. 05(2H, m), 4. 35-4. 55(2H, m), 6. 69-8. 15 (17H, m)/DMSO-d ₆ |
| 6 8 | 1. 16-1. 22(4H, m), 1. 36-1. 46(4H, m), 1. 52-1. 60(8H, m), 1. 71-1. 85 (4H, m), 2. 16-2. 21(3H, m), 2. 29(3H, m), 2. 48(4H, brt, J=5. 3Hz), 2. 85-2. 95(2H, m), 3. 80-3. 87(1H, m), 3. 91-3. 98(1H, m), 7. 02-7. 06 (2H, m), 7. 16(1H, dd, J=1. 7Hz, 8. 0Hz), 7. 31-7. 56(10H, m)/CDCl ₃ |
| 7 1 2HCl | 0. 90-1. 75(9H, m), 2. 30(3H, s), 2. 50-2. 75(2H, m), 3. 00-3. 15(2H, m), 3. 80-4. 05(2H, m), 7. 10-7. 80(13H, m), 8. 79(1H, br), 9. 02(1H, br)/DMSO-d ₆ |

【0083】

【表21】

| | |
|-------------|---|
| 7 3 2HCl | 0.90-1.80(11H, m), 2.31(3H, s), 2.64(3H, s), 2.55-2.95(2H, m), 3.20-3.45(2H, m), 3.75-4.05(2H, m), 7.10-7.80(13H, m), 10.94(1H, br)/DMSO-d ₆ . |
| 7 4 | 0.95-1.55(7H, m), 2.29(3H, s), 2.35-2.55(2H, s), 2.90-3.00(2H, m), 3.85-4.05(2H, m), 7.07(1H, t, J=7Hz), 7.10-7.60(12H, m)/CDCl ₃ . |
| 7 5 | 0.95-1.80(5H, m), 2.15-2.30(1H, m), 2.28(3H, s), 2.45-2.50(1H, m), 2.30-2.95(2H, m), 3.70-3.85(2H, m), 7.00-7.60(13H, m)/CDCl ₃ . |
| 7 6 2HCl | 0.80-1.25(3H, m), 1.30-1.75(6H, m), 2.34(3H, s), 2.25-2.80(2H, m), 3.00-3.15(2H, m), 3.85-4.05(2H, m), 7.15-7.85(13H, m), 8.79(1H, br), 9.02(1H, br)/DMSO-d ₆ . |
| 8 0 | 1.44-1.60(8H, m), 1.75-1.97(2H, m), 1.99(3H, s), 2.26(3H, s), 2.51(5H, brs), 2.66-2.91(2H, m), 3.70(1H, brs), 4.71(1H, brs), 5.02(1H, d, J=12.6Hz), 5.09(1H, d, J=12.6Hz), 6.92(1H, d, J=8.1Hz), 6.97(1H, d, J=7.2Hz), 7.08(2H, J=8.1Hz), 7.25-7.57(12H, m)/CDCl ₃ . |
| 8 1 | 2.27-2.43(4H, m), 2.29(3H, s), 2.32(3H, s), 3.35(2H, brs), 3.75(2H, brs), 4.95(1H, d, J=12.5Hz), 5.06(1H, d, J=12.5Hz), 7.02-7.14(4H, m), 7.24-7.57(13H, m)/CDCl ₃ . |

【0084】

【表22】

| | |
|-------------|---|
| 8 2 | 2.28-2.46(4H, m), 2.29(3H, s), 2.31(3H, s), 3.35(2H, brs), 3.75(2H, brs), 4.95(1H, d, J=12.0Hz), 5.05(1H, d, J=12.0Hz), 7.01(1H, d, J=6.6Hz), 7.10(2H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.58(14H, m)/CDCl ₃ . |
| 8 3 | 2.34(3H, s), 4.91(1H, d, J=14 Hz), 5.05(1H, d, J=14Hz), 6.84(1H, d, J=5Hz), 6.96(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.60(14H, m), 8.45(1H, t, J=5Hz)/CDCl ₃ . |
| 8 4 | 1.70-1.90(2H, m), 2.32(3H, s), 2.34-2.52(2H, m), 3.70-3.95(2H, m), 6.87(1H, d, J=5Hz), 6.98(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, t, J=7Hz), 7.30-7.60(14H, m), 8.38(1H, t, J=5Hz)/CDCl ₃ . |
| 8 5 | 1.75-1.95(2H, m), 2.32(3H, s), 2.30-2.60(2H, m), 3.75-4.00(2H, m), 6.95-7.60(15H, m), 8.30(1H, s), 8.39(1H, d, J=5Hz)/CDCl ₃ . |
| 8 7 2HCl | 1.05-1.70(8H, m), 2.35(3H, s), 3.85-4.05(2H, m), 6.95-7.75(17H, m)/DMSO-d ₆ . |
| 8 8 | 1.10(8H, m), 2.30(3H, s), 3.54(2H, t, J=6Hz), 3.80-4.00(2H, m), 7.00-7.60(13H, m)/CDCl ₃ . |

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A 6 1 K 31/535

31/55

C 0 7 D 401/12

403/10

識別記号

A C B

2 4 9

2 0 7

F I

A 6 1 K 31/535

31/55

C 0 7 D 401/12

403/10

テームド (参考)

A C B

2 4 9

2 0 7

233
 403/12 239
 405/12 249
 409/04 249
 417/10 249

233
 403/12 239
 405/12 249
 409/04 249
 417/10 249

(72)発明者 村上 猛
 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
 式会社内
 (72)発明者 田原 敦生
 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株
 式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB07
 BB08 BB09 CC41 CC62 CC75
 CC92 DD10 DD12 DD25 DD29
 DD41 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC60 BC73
 BC82 GA07 GA08 GA09 GA10
 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33
 ZA36 ZA39 ZA42 ZA45 ZA51
 ZA54 ZA68 ZA71 ZA81 ZB26
 ZC35 ZC41 ZC42